Ueber Krystalle im Auswurf.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medicinischen Fakultät der kgl. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

unter dem Vorsitz des Herrn Geheimrathes

Professor Dr. Hugo v. Ziemssen

von

Franz Geissler

cand. med. aus Dorsten in Westfalen.

München, 1886.

Druck von A. Gradinger, Neuthurmstrasse 3a.

Ueber Krystalle im Auswurf.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medicinischen Fakultät der kgl. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

unter dem Vorsitz des Herrn Geheimrathes

Professor Dr. Hugo v. Ziemssen

von

Franz Geissler

cand. med. aus Dorsten in Westfalen.

München, 1886.

Druck von A. Gradinger, Neuthurmstrase 3a.

Seinen theuren

Eltern

dankend gewidmet

vom

Verfasser

Ueber Krystalle im Auswurf.

Durch die allseitigen Fortschritte der klinischen Medicin und ihrer Hilfswissenschaften, besonders aber durch Einführung der physikalischen Diagnostik und die Kultur der pathologischen Anatomie wurde der semiotische und prognostische Werth der Sputa bedeutend in den Hintergrund gestellt. Erst als man Chemie und Mikroskop zur Untersuchung pathologischer Sekrete heranzog, traten auch die vernachlässigten Sputa wieder in ihre alten Rechte ein.

Wenn bei diesen neuen Forschungsmethoden die Chemie weniger glücklich war, indem der Auswurf als Conglomerat von vielen Excreten der chemischen Analyse eine sehr ungünstige Materie darbot, so waren dagegen die mikroskopischen Untersuchungen von grösserem Erfolge begleitet. Es wurde in vorliegender Arbeit ein kleines, aber höchst interessantes Kapitel aus der grossen Zahl dieser Untersuchungen herausgegriffen und einer eingehenden Besprechung unterzogen, es ist das Vorkommen von Krystallen im Auswurf. Erst seit den letzten Decennien bereichert dieses Kapitel die Wissenschaft und ist auch heute noch keineswegs zum vollständigen Abschluss gelangt. Es ist interessant in der Literatur diesbezügliche Beobachtungen zu verfolgen, die, nachdem einmal die Aufmerksamkeit der Forscher auf diesen Punkt gelenkt war, mit regem Eifer fortgesetzt wurden.

Eine Zusammenstellung der bis jetzt über das Vorkommen von Krystallen im Sputum gemachten Beobachtungen dürfte wohl von einigem Werthe sein, zumal sich die genaueren Veröffentlichungen darüber meist nur in Form von kurzen Abrissen

in den verschiedensten Fachschriften finden, und eine einheitliche Darstellung dieser Untersuchungen wohl wünschenswerth ist.

Um aber auch zur Lösung der Frage beizutragen, ob und welche Bedeutung den Krystallen im Sputum beizumessen ist, wurden einerseits eine Reihe von Sputis bei den verschiedenen Respirationskrankheiten auf Krystalle untersucht, anderseits durch eine Anzahl von Versuchen die Frage festzustellen versucht, ob und in wiefern namentlich Zersetzungsprozesse bei der Krystallbildung im Auswurf eine Rolle spielen.

Das Vorkommen von Krystallen im Auswurf ist im Allgemeinen ein ziemlich seltenes. Dieser Umstand lässt es erklärlich finden, warum man erst in den letzten Jahrzehnten diesbezügliche Beobachtungen gemacht hat. An dieselben hat sich ein sehr reger Meinungsaustausch der verschiedensten Autoren geknüpft, und dieser Gegenstand hat vieles zur Klärung mancher Krankheitsbegriffe beigetragen.

Krystallbildung im Sputum kann nicht befremden, denn sie ist auch hier die Folge rein chemischer Vorgänge. Sie kommt unter zwei Bedingungen zu Stande: 1. der krystallisirbare Körper muss in seinem Lösungsmittel in einem bestimmten Concentrationsgrade vorhanden sein, um durch Cohaesion seiner Moleküle Krystalle bilden zu können. Dabei kommt besonders die Temperatur in Betracht; Wärme hält den krystallisirbaren Körper in Lösung, Kälte bringt ihn zur Ausscheidung. 2. Ein gelöster krystallisirbarer Körper krystallisirt, wenn er durch Verdunstung seines Lösungsmittels gezwungen wird, aus dem flüssigen in den festen Zustand überzugehen.

Betrachtet man von diesen Gesichtspunkten aus die Krystallbildung im Sputum, so muss man unterscheiden, ob die Krystalle bereits in den Respirationsorganen durch pathologische Prozesse gebildet, oder ob sie erst nach der Expectoration sich ausscheiden. Ersteres kommt hauptsächlich für die Untersuchung der frisch entleerten Sputa in Betracht, letzteres spielt eine Rolle bei der durch künstliches Einleiten des Zersetzungsprozesses hervorgerufenen Krystallbildung, wovon später die Rede sein wird.

Nach den bisherigen Beobachtungen hat man folgende Arten von Krystallen im Auswurf beobachtet:

1. Cholestearin. 2. Haematoidin. 3. Leucin und Tyrosin. 4. Fettsäurekrystalle. 5. Charcot-Neumann'sche Krystalle 6. Trippelphosphat. 7. Oxalsaurer Kalk. 8. Krystallinische Gebilde von Trippelphosphat und Chlornatrium.

Es war im Jahre 1839, als Luethi in Müller's Archiv den Befund von Cholestearinkrystallen im Auswurf publicirte. Er scheint damit der erste zu sein, der überhaupt Krystalle im Sputum beobachtete. Es war ein Fall von perforirtem Empyem.

Nach ihm beobachtete sie Biermer zweimal bei tuberculösem Sputum. Ebenderselbe berichtet später in Virchow's Archiv Bd. 16 über einen Fall, wo die Krystalle äusserst zahlreich vorhanden waren. Bei einem mit Tuberculose behafteten Individuum bildete sich eitrige Pleuritis mit Perforation nach den Bronchien. Nach Verheilung und Abkapselung kam das Exudat zum zweiten Mal zum Durchbruch, woran der Kranke schliesslich zu Grunde ging. Das entleerte Sputum war sanguinolent mit reichlichem Eiter und Schleim durchzogen, sehr spärlich und geruchlos. Mikroskopisch zeigte sich eine übergrosse Menge von Cholestearinkrystallen, welche an einzelnen Stellen die übrigen Bestandtheile überwogen. Dabei fanden sich aber trotz der rothen Farbe der Sputa auffallend wenige rothe Blutkörperchen. Die Krystalle wurden lange Zeit hindurch konstant beobachtet.

Leyden (Volkmanns Sammlung klin. Vorträge 114) begegnete ferner den Krystallen bei perforirtem Lungenabszess und legte ihnen eine diagnostische Bedeutung für dessen chronische Form bei.

Ferner fand sie Kannenberg (Charité-Annalen 1879) in drei Fällen von perforirtem Lungenabszess.

Eichhorst (Physikal-Diagnostik 1881) endlich beobachtete Cholestearinkrystalle unter vielen Hunderten von mikroskopischen Untersuchungen im Auswurf eines Phthisikers, der besonders reich an elastischen Fasern war.

Aus den angeführten Fällen geht hervor, dass das Cholestearin im Auswurf als ein Endprodukt regressiver Metamor-

phose anzusehen ist. Unter welchen Umständen die Bildung desselben zu Stande kommt, ist noch völlig unbekannt. Bei dem geringen Gehalt von Sauerstoff (C_{26} H_{43} O H) kann seine Entstehung, da wo Ueberfluss an Sauerstoff ist, kaum angenommen werden Da aber bei Fäulnissprozessen überhaupt nie Sauerstoff sich bildet, so wirft auch dieser Umstand kein Licht auf die Bildung von Cholestearin. Das seltene Vorkommen im Sputum dürfte wohl daraus zu erklären sein, dass meistens die Fettsäuregährung Platz greift und da Cholestearin in Fettsäuren löslich ist, keine Krystallbildung erfolgen kann. Ob die Cholestearinkrystalle für die Diagnose eines perforirten Lungenabscesses zu verwerthen sind, wie Leyden und Biermer wollen, ist unsicher. Jedenfalls darf man aber aus der Anwesenheit der Krystalle nicht allein auf Lungenabscess schliessen, da sie ja auch bei gewöhnlicher Phthisis mehrmals gefunden wurden. Fortgesetzte Untersuchungen werden aber jedenfalls die Sache weiter aufklären können

Als weitere Krystallform hat sich das Haematroidin im Sputum gefunden. In entwickelster Form stellen diese Krystalle im Auswurf rhombische Tafeln von rothbrauner Farbe dar. Oft treten sie auch auf in Nadel- oder Rosettenform. Die Länge ist sehr verschieden, oft kann man allmählige Uebergänge zu rostbraunen Körnchen beobachten. Häufig finden sie sich auch in Epithelien.

Die ersten diesbezüglichen Mittheilungen finden sich in dem klassischen Werke von Biermer „Die Lehre vom Auswurf", 1854. Er fand sie einmal im Blutsputum eines Skorbutischen. Durch diesen Befund zu weiteren Beobachtungen angeregt, berichtet er demnächst in den Verhandlungen der medic. physikal. Gesellschaft zu Würzburg 1860 über einen Fall von perforirtem Empyem, wo eine grosse Menge rostbraunen Sputums entleert wurde, das neben Cholestearin zahlreiche Haematoidinkrystalle enthielt. Der Auswurf liess wochenlang die Krystalle nachweisen.

Alsdann finden sich auch Mittheilungen bei anderen Autoren Friedreich beschreibt in seinen „Beiträgen zur Kenntniss der Sputa" (Virchow Archiv 30) ebenfalls einen Fall

von Durchbruch einer eitrigen Pleuritis nach den Lungen mit Haematroidinkrystallen. Einen gleichen publicirt Lebert.

Dann folgen zwei Fälle von Fr. Schulze in Virchow's Archiv 61.

In dem einen handelte es sich um einen nach den Lungen perforirten Leberabscess. Die Sputa zeigten in den reichlich vorhandenen gelblichen Pfröpfen zahlreiche Krystalle. Der zweite Fall ist insofern interessant, als es sich hier um eine Pleuritis handelte mit Ausgang in Lungenschrumpfung und Bildung von bronchektatischen Herden. Ein Durchbruch nach den Bronchien fand nicht statt Das Sputum war braunröthlich und enthielt wochenlang die Haematoidinkrystalle.

Einen analogen Fall theilt Renz mit, (medic. Korrespondenzblatt des Württemberger ärztl. Vereines) wo bei Tuberculose und Bronchektasien mit ockergelben Sputis, von schleimig eitriger Beschaffenheit und fadem Geruch, feine orangegelbe büschelförmige Haematoidinnadeln gefunden wurden.

Bei Kannenberg finden sich weiter drei Fälle von Pneumonie mit consecutivem Lungenabszess, wo jedesmal reichliche Krystalle gefunden wurden. Zuweilen waren dieselben an jauchige Pfröpfe und Parenchymfetzen gebunden. In allen drei Fällen wurden auch noch bei der Autopsie Krystalle in dem jauchigen Secret der Lungen gefunden. Ein vierter Fall von metastatischem Lungenabscess enthielt ebenfalls Sputa mit Haematoidinkrystallen.

Erwähnung verdient noch ein Fall desselben Autors, wo bei Lungenechinococcus Haemadoidinkrystalle ausser Echinococcusblasen und charakteristischen Hacken mit dem Auswurf entleert wurden.

Zuletzt berichtet noch Fränkel (Charité-Annalen 1879) über Haematoidinkrystalle bei perforirtem Empyem.

Die Krystalle haben sich also sehr häufig gefunden, in drei Fällen von perforirtem Empyem, vier Fällen von Lungenabscess, zwei Fällen von Phthise mit Bronchektasien, einem Falle von Leberabscess mit Durchbruch nach den Lungen, einem Fall von Echinococcus der Lunge und endlich in einem Falle von Scorbut. — Fragen wir nun nach den Bedingungen, unter denen Haematoidinkrystalle zur Ausscheidung kommen. Theo-

retisch sollte man nach jeder Lungenblutung diese Krystalle voraussetzen, und dieselben sollten zumal bei Pneumonie constant vorkommen. Das ist aber nicht der Fall, sondern die angeführten Fälle zeigen, dass die hämatoidinhaltigen Sputa namentlich reichlich bei Blutungen in den serösen Höhlen sich bilden. Jedenfalls ist Hauptbedingung für die Ausscheidung, dass ein Blutextravasat längere Zeit in geschlossenen Höhlen stagnirt. Wie lange dasselbe bestanden haben muss, um Krystalle auszuscheiden, darüber geben interessante Studien von Virchow (Virchow Archiv 1. Ueber Pigmentbildung) Aufschluss. Er untersuchte subkutane Blutextravasate bei Fracturen und fand als mittlere Dauer für die Ausscheidung 25—29 Tage und als kürzeste 17 Tage. Wohl genügt die Zahl der untersuchten Fälle nicht, um den frühstmöglichen Termin genau anzugeben, doch geben sie immerhin einen gewissen Anhaltspunkt für die Berechnung der Zeit des Blutaustrittes. Derselbe Autor konstatirte ausserdem noch, dass die Krystallausscheidung meistens nur bei mässigem Blutaustritt aus kleinen Gefässen und Kapillaren stattfindet, während bei grösseren Blutungen meist bindegewebige Metamorphose Platz greift.

Es sind auch die Hämatoidinkrystalle im Sputum von verschiedenen Autoren zur Verwerthung für die Diagnose herbeigezogen werden.

Besonders Friedreich wollte aus ihrem Vorkommen auf ein perforirtes Empyem schliessen. Wir haben aber gesehen, dass es auch bei Lungenabscessen und Bronchektasien mit Cavernen zur Krystallausscheidung kommen kann. Es kann demnach von einer bestimmten diagnostischen Bedeutung der Hämatoidinkrystalle keine Rede sein. Immerhin gibt aber der Befund gewisse Anhaltspunkte und es lässt sich bei demselben ein Bild entwerfen von dem pathologischen Prozess, der auf der Lunge spielt.

Höchst interessant ist das Vorkommen von Leucin und Tyrosin im Auswurf. Es ist das Leucin und Tyrosin ein Zersetzungsprodukt von Eiweiss. Da das Sputum zum grössten Theil aus Eiweissstoffen besteht, so ist von vorneherein anzunehmen, dass Leucin und Tyrosin im Auswurf auftritt, wenn

die Eiweissstoffe durch irgend welche Einflüsse in Zersetzung übergehen. Welcher Art diese Einflüsse sind, darauf ist später zurückzukommen.

Die erste Notiz über Leucin und Tyrosin im Auswurf findet sich bei Biermer (Lehre vom Auswurf 1854). Derselbe beobachtete die Krystalle einmal bei bronchektatischen Sputis, die mehrere Wochen der Luft ausgesetzt waren und weissliche schimmelähnliche Massen enthielten, die aus nadelförmigen Krystallhaufen bestanden.

Dann finden sich weitere Veröffentlichungen über Tyrosin im Auswurf in Virchow's Archiv 55. Leyden untersuchte die Sputa in einem Falle von pudrider Bronchitis. Zufällig blieb ein Präparat liegen und es bildeten sich darin beim Eintrocknen reichlich Tyrosinkrystalle in Form von Büscheln, die aus feinen Nadeln zusammengesetzt waren. Leyden liess nun mehrmals solche Sputa eintrocknen, und fand meistens schon nach einigen Stunden zahlreiche Tyrosinnadeln und Leucinkugeln.

Kurze Zeit darauf (Virch. Arch. 74) beobachtete derselbe Autor bei perforirtem Empyem und bei Durchbruch eines Abscesses nach den Bronchien ebenfalls diese Krystalle nach dem Eintrocknen der Präparate.

Auch Kannenberg berichtet in den Jahresberichten der Gesammtmedicin 1880 I. im Anschluss an Leydens Mittheilungen drei Fälle von Durchbruch von Eiterherden in die Lunge, wo ebenfalls Tyrosin und Leucin im eingetrockneten Sputum nachgewiesen wurden.

Dann publizirte Renz noch einen Befund bei Bronchitis crouposa und Friedreich bei putrider Bronchitis.

Diese Fälle haben das Gemeinsame miteinander, dass die Krystalle immer erst nachzuweisen waren, wenn das betreffende Sputum bis zu einem gewissen Grade eingetrocknet war. Dann befanden sich die Sputa immer in energischer Zersetzung begriffen, worauf von den betreffenden Autoren immer aufmerksam gemacht wird. Man kann demnach annehmen, dass Leucin und Tyrosin dann im Auswurf vorkommt, wenn das eitrige Sputum in Fäulniss übergeht.

Im Allgemeinen herrscht bei dem Zerfall zelliger Elemente, wozu auch die Eiterkörperchen im Sputum zählen, die Fettmetamorphose vor, d. h. die Zellen werden durch den Zersetzungsprozess mit kleinsten Fetttröpfchen durchsetzt und stellen schliesslich nur eine fettige Detritusmasse dar.

Dann aber gibt es auch noch einen anderen Zersetzungsprozess, dessen Endprodukt hauptsächlich Leucin und Tyrosin ist. Dieser letztere spielte ohne Zweifel bei den angeführten Fällen der Literatur die Hauptrolle und erklärt das Auftreten der Krystalle im Sputum.

Es ist auffällig, warum einmal dieser, das andere Mal jener Zersetzungsprozess im Auswurf eintritt. Es müssen ohne Zweifel bestimmte Verhältnisse einwirken, denn es finden sich entweder Fettsäurekrystalle, oder Leucin und Tyrosin im Sputum, nie beide gleichzeitig.

Um die Bedingungen kennen zu lernen, von denen jeder dieser beiden Prozesse abhängig ist, wurde eine Reihe von Versuchen angestellt. Zunächst kam es darauf an, eine möglich grosse Anzahl von Sputis bei den verschiedensten Respirationskrankheiten auf Tyrosin- und Leucinkrystalle zu untersuchen. Es kamen zur Untersuchung: 19 Fälle von Phthisis pneumonum, theils in den Anfangsstadien, theils in späteren Stadien mit Cavernenbildung; ferner 3 Fälle von senilem Asthma, mit spärlichem, glasigem, zuweilen leicht blutigem Auswurf; 4 Fälle von Emphysem mit Bronchitis, wo die Sputa durchgängig reichlich waren und aus ziemlich dünnen, schleimig-eitrigen Massen bestanden; dann 4 Fälle von Bronchitis catarrhalis mit sehr reichlichen grünlich-eitrigen Sputis; endlich 3 Fälle von croupöser Pneumonie. In allen diesen Fällen wurden bei der mikroskopischen Untersuchung ausser dem gewöhnlichen pathologischen Befunde niemals Leucin und Tyrosin gefunden, weder in frischen, feuchten, noch in eingetrockneten Präparaten.

Es wurde nun in der Absicht, zu sehen, ob nicht vielleicht nachträglich, nachdem die Sputa entleert, durch Stehenlassen an der Luft sich Krystalle von Leucin und Tyrosin bilden, in mehreren Fällen grössere Mengen von Auswurf gesammelt und bei gewöhnlicher Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Nach

längerer Zeit, wo die Sputa dann gewöhnlich eingetrocknet waren, wurde nochmals auf Krystalle untersucht, aber zahlreiche derartige Versuche blieben stets ohne jedes Resultat.

Es wurde daraus der Schluss gezogen, dass der Fäulnissprozess im Auswurf unter gewissen Bedingungen zu Stande kommen und fortschreiten müsse, um Leucin und Tyrosin zu bilden und in Krystallen auszuscheiden.

Die weiteren Untersuchungen wurden nun in folgender Weise angestellt:

Als Untersuchungsmaterial wurde der stark schleimige eitrige Auswurf eines Falles von chronischer Phthisis mit Cavernenbildung benutzt. Durch genaue Untersuchung dieses Sputums wurde zunächst festgestellt, dass in demselben kein Leucin und Tyrosin vorhanden war. Um nun den zweifellos schon bestehenden Fäulnissprozess weiter fortzuführen, galt es, das Sputum vor dem Eintrocknen zu schützen. Es wurde dasselbe zu dem Zwecke in eine Thonzelle gebracht, die durch zeitweises Zugiessen von destillirtem Wasser in einem Glascylinder genügend feucht erhalten wurde. Die so präparirten Sputa wurden unter Luftzutritt im Brütofen einer Temperatur von 37—40° C ausgesetzt. Nach 5 Tagen wurden die so behandelten Sputa zum ersten Male untersucht. Makroskopisch fanden sich dieselben ziemlich verändert. Das früher gelbliche Aussehen hat sich in ein schmutzig-grünes verwandelt, die schleimigen Massen sind dünnflüssig geworden, die Menge etwas reducirt, der Geruch leicht faulig. Auf dem Boden hat sich ein weissliches, körniges Sediment abgesetzt, an der Oberfläche schwimmen nur wenig schleimige Parthien. Die vor der Behandlung als alkalisch konstatirte Reaktion ist leicht sauer geworden. — Mikroskopisch war folgendes zu konstatiren: Die Grundsubstanz bilden stark veränderte Eiterkörperchen und zerfallene Epithelien, einzelne grössere sind noch deutlich zu erkennen. Die Mehrzahl derselben ist mit Fetttröpfchen durchsetzt. Ferner finden sich durch das ganze Gesichtsfeld verbreitet Fettdrusen von verschiedener Grösse und höckeriger Gestalt. Endlich zeigen sich eine grosse Menge von lebhaft vibrirenden Sporen und Fäden. Von krystallinischen Elementen

sieht man vereinzelt wenige, ganz feine, nur mit sehr starker Vergrösserung erkennbare kurze Krystallnadeln, deren Natur noch unbestimmt ist Dies war der Befund im flüssig untersuchten Präparate. Im eingetrockneten Zustande konnten vereinzelte, jetzt deutlich ausgeschiedene kleine und grössere sargdeckelförmige Krystalle konstatirt werden, die zweifellos als Trippelphosphat zu bezeichnen waren.

Nach Verlauf von weiteren 5 Tagen wurden die unter denselben Verhältnissen der weiteren Fäulniss ausgesetzten Sputa einer neuen Untersuchung unterworfen.

Die Reaktion ist jetzt eine ausgesprochen sauere geworden, die Farbe schmutzig graugrün. Es hat sich auf dem Grunde der Thonzelle ein deutlicher Bodensatz von weicher käsiger Beschaffenheit gebildet, über dem eine ziemlich flüssige Schicht gelagert ist, in der deutlich einzelne weissliche Flocken und Bröckel zu erkennen sind. — Mikroskopisch sieht man grösstentheils eine körnig emulsirte Masse mit sehr wenig gut erhaltenen Eiterzellen. Die meisten derselben bestehen aus nakten oder von wenig Körnern umgebenen Kernen. Die Epithelzellen sind fast ganz verschwunden, an einzelnen wenigen ist noch der fettige Zerfall zu erkennen. Die Zahl der Fettdrusen ist bedeutend gegenüber der ersten Untersuchung vermehrt. Ebenso sind auch die oben erwähnten kleinen, kaum sichtbaren Krystalle in grösserer Anzahl vorhanden. Als neuer Befund sind ferner vereinzelte, äusserst feine, lange, schmale Krystallnadeln zu konstatiren, die nach Aetherzusatz verschwinden. Die Zahl der Mikroorganismen hat sich stark vermehrt.

Noch interessanter war der Befund, nach dem auch hier wieder eingetrocknete Präparate untersucht wurden. Zunächst fanden sich wieder die früher erwähnten Trippelphosphatkrystalle in ziemlicher Anzahl. Dann aber waren jetzt zahlreiche Fettkrystalle in sehr variablen Formen ausgeschieden. Die Mehrzahl derselben präsentirte sich als isolirte, spiessige Krystalle von sehr geringer Breite zuweilen stark gebogen und stellenweise grasbüschelartig verbunden. Seltener zeigten sich die Krystalle in Form von dichten Garben oder dicken Bündeln. Beim ersten Anblick konnten dieselben als Fettsäure-, speciell

Margarinsäurekrystalle erklärt werden. Auf Aetherzusatz verschwanden alle diese Krystalle, das Trippelphosphat blieb unlöslich.

Von Leucin oder Tyrosin fand sich keine Spur.

Um diesen Befund dem Reiche des Zufalls zu entziehen, wurde dieselbe Untersuchung mit noch 2 Fällen von Phthisis und 1 Falle von Emphysem mit Bronchitis wiederholt. Das Resultat war im Wesentlichen dasselbe. In allen drei Fällen fanden sich nach Verlauf von 8—10 Tagen, niemals früher, neben Trippelphosphat konstant Fettsäurekrystalle, die allerdings jedesmal nach Zahl, Form und Grösse variirten. Auch hier konnte keine Ausscheidung von Leucin und Tyrosin beobachtet werden. — Es verdient noch hervorgehoben zu werden, dass sich die Krystalle, besonders die der Fettsäure, stets am deutlichsten am Rande des Deckgläschens ausschieden, was mit der stärkeren Verdunstung zusammenhängt. Trippelphosphat krystallisirte ziemlich gleichmässig im ganzen Präparate aus.

Nach diesen in Bezug auf Leucin und Tyrosin negativen Resultaten wurde noch eine zweite Versuchsreihe angestellt. Es wurden zu dem Zwecke Sputa, ebenfalls von dem erwähnten Fall von Phthisis mit Cavernen in ein luftdicht verschlossenes Gefäss gebracht und wie früher einer gleichmässigen Temperatur von 37—40°C im Brütofen ausgesetzt. Nach Verlauf von 12 Tagen wurden diese Sputa untersucht. Die Reaktion war stark alkalisch, Geruch sehr scharf, fötide. Die Farbe der Sputa war eine dunkelbräunliche geworden, mit schmutzig braunem Bodensatz und dunklen Flocken.

Die mikroskopische Untersuchung liess als Hauptbestandtheil sowohl Eiterzellen als auch Gewebselemente in einem überwiegend feinkörnigen Detritus unterscheiden, dem verhältnissmässig wenig Fetttröpfchen beigemischt waren; dazwischen vereinzelte Klümpchen von amorphem Blutfarbstoff und weniger elastischen Fasern. Krystalle waren auch hier wieder im flüssigen Präparate nicht nachzuweisen. In dem eingetrockneten Sputum jedoch schieden sich nach wenigen Stunden zahlreiche farblose Krystalle aus, theils in Form von einzelnen feinen Nadeln oder zu mehreren gekreuzt, theils in Pinsel- oder

Büschelform, theils auch in etwas dickeren, zuweilen fast rhomboiden Nadeln. Durch die mikrochemische Probe mit Millon'schen Reagenz, wie sie Huber zuerst anwandte, wurden die Krystalle abgesehen von ihrer charakteristischen Form als Tyrosin erkannt. Leucin wurde auffälligerweise nie beobachtet.

Auch dieser Versuch wurde zu wiederholten Malen und bei verschiedenen Sputis mit demselben Erfolge angestellt.

Vergleichen wir die Resultate dieser beiden Versuchsreihen, so gestatten dieselben folgende Schlüsse.

Die Fäulniss der Sputa kann sich in zweifacher Weise geltend machen. Das Endprodukt der einen ist die Fettsäure-Gährung, charakterisirt durch das Auftreten von Fettsäurekrystallen. Sie tritt besonders dann ein, wenn Sputa bei Luftzutritt und bei einer bestimmten Temperatur sowie einem bestimmten Feuchtigkeitsgrade längere Zeit der Fäulniss ausgesetzt werden.

Oder es findet die Zersetzung in der Weise statt, dass die eigentliche Fäulniss der Eiweisskörper Platz greift und als Endprodukt Tyrosin liefert. Dieser Prozess kommt zu Stande, wenn Sputa bei möglichstem Luftabschluss, bei einer bestimmten Wärmezufuhr und bestimmtem Feuchtigkeitsgrad sich zersetzen.

Dass die Krystalle zu ihrer Ausscheidung stets einen gewissen Grad von Verdunstung erfordern, geht zur Genüge daraus hervor, dass erst bei bis zu einem bestimmten Grade eingetrockneten Sputis eine reichliche Ausscheidung zu Stande kommt. Erst dadurch scheint die, im flüssigen Zustande der Sputa meist schon eingeleitete, aber scheinbar hintangehaltene Krystallisation in Gang gebracht zu werden.

Wenden wir das Resultat der letzten Versuche auf die pathologischen Prozesse der Respirationsorgane an, so kann man schliessen: Die Bildung von Tyrosin kommt überall da zu Stande, wo in den Respirationsorganen schleimig eitrige Sekrete unter Luftabschluss längere Zeit stagniren; dabei muss der Fäulnissprozess ein ziemlich energischer sein. Daraus erklärt sich zunächst das Vorkommen von Tyrosin und Leucin bei perforirten Empyem sehr einfach. Die zwischen Thorax und Lunge stagnirenden Eitermassen gehen bei vollkommenem Luftabschluss

und Körpertemperatur einen energischen Zersetzungsprozess ein, wobei Leucin und Tyrosin in grossen Mengen gebildet wird. Kommt es zur Perforation nach den Bronchien, so sind im Auswurfe die Krystalle nachzuweisen, wenn man das Präparat eintrocknen lässt.

Ebenso kommt das Auftreten der Krystalle bei putrider Bronchitis zu Stande. Einmal ist hier der Zersetzungsprozess ein sehr energischer, die Sputa zeichnen sich durch sehr foetiten Geruch aus; dann kann aber auch hier leicht ein vollkommener Luftabschluss des Secretes stattfinden, indem sich dasselbe bis in die feinsten Bronchien hinein staut und von der Luft dort gar nicht berührt wird. Daraus geht hervor, dass nicht bei jeder Bronchitis überhaupt sich Krystalle finden, sondern nur, wenn die beiden Bedingungen des energischen Zersetzungsprozesses und des Luftabschlusses erfüllt sind.

Die Ansicht von Leyden, der die Krystalle für die Diagnose eines nach den Lungen durchgebrochenen Empyems verwerthen wollte, ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, zumal die von Kannenberg mitgetheilten Fälle dieser Ansicht eine bedeutende Stütze ertheilt haben. Wenn man ein eitriges Pleuraludat nachgewiesen hat, und nach früher negativem Krystallbefunde plötzlich die Leucin- und Tyrosinkrystalle im Sputum auftreten, so darf man wohl in erster Linie an die Perforation des Empyems denken.

Die Fettsäurekrystalle im Sputum gehören der Margarinsäure an. Ihr Vorkommen ist nicht so ganz selten im Sputum. Sie charakterisiren sich als zierliche Spiesse und Nadeln, bald gerade, bald gebogen, zuweilen lockenartig gewunden. Bald liegen sie vereinzelt bald büschelförmig zusammen. Durch ihre leichte Löslichkeit in Aether sind die Krystalle leicht kenntlich.

Dieselben wurden von Virchow (Archiv I) zuerst gesehen und eingehend studirt. Er fand sie bei der Sektion eines Falles von Phthisis pulmonum in dem graugelblichen, schmutzigen Inhalt einer Caverne. Ferner beobachtete er sie häufig in verwesenden Exsudaten des Lungenparenchyms.

Weiter fanden sich die Krystalle nach Traube (Deutsche Klinik 1861) in drei Fällen von putrider Bronchitis.

Leyden und Jaffé fanden Fettsäurekrystalle in sieben Fällen von Lungengangrän konstant in den von Traube trefflich charakterisirten, durchsichtigen, mit zahlreichen schmutzig-breiigen Pfröpfen durchsetzten foetiden Sputis.

Daran reihen sich die schon citirten ausführlichen Untersuchungen von Kannenberg (Charité Annalen 1879,) über Lungenabscesse. Er beschreibt zwei Fälle von gangränöser Phthisis, wo in den mit bröckeligen Massen durchsetzten Sputis zahlreiche Krystallnadeln beobachtet wurden.

Wir sehen aus den angeführten Fällen, dass die Fettsäurekrystalle ebenfalls ein Zersetzungsprodukt sind. Welcher Art dieser Prozess sei, war schon lange Gegenstand vieler Untersuchungen. Traube vergleicht den Vorgang mit der Verwesung thierischer Stoffe, sobald dieselben in feuchtem Zustande innerhalb gewisser Temperaturgrenzen der Luft ausgesetzt werden. Leyden und Jaffé brachten den Fäulnissprozess der Sputa mit Microorganismen, der sog. Leptothrix pulmonalis, in Beziehung, doch ist deren Bedeutung noch nicht festgestellt. Sie stellten ferner fest, dass beliebiges, schleimig-eitriges Sputum, frei an der Luft stehend, ganz gleiche Veränderungen eingeht, wie das aus Bronchiektasien stammende. Allerdings vergingen Wochen, bis es zu den höheren Graden der Zersetzung, namentlich zur Bildung von Fettsäurekrystallen kam. Nach eigenen Untersuchungen, die schon oben ausführlich geschildert wurden, bilden sich schon nach Verlauf von 8 Tagen Fettsäurekrystalle, wenn die äusseren Bedingungen in Bezug auf Feuchtigkeit, Wärme und Luftzutritt erfüllt sind. Im Organismus selbst muss natürlich dieser Zersetzungsprozess weit energischer sein, denn, wenn man bedenkt, dass die täglich entleerten Sputamassen sehr grosse sind und sehr schnell secernirt werden, so kann man kaum Erklärung finden für den doch innerhalb weniger Stunden vor sich gehenden Zersetzungsprozess. Wahrscheinlich kommen doch wohl Mikroorganismen dabei in Betracht.

Soviel ist sicher, dass die Fettsäuregährung und die daraus resultirende Krystallausscheidung nur unter ganz be-

stimmten Bedingungen im Sputum zu Stande kommt. Stagnation der Massen und Luftzutritt spielen dabei die Hauptrolle. Auch auf den Feuchtigkeitsgrad muss Gewicht gelegt werden Trockene Massen sind zur Fettsäuregährung nicht geeignet. Darin liegt auch der Grund, dass letztere bei Phthisis so selten vorkommt, obgleich es doch hier nicht an Stockung und Luftzutritt zu den Cavernen fehlt. Allein diese Secrete zeichnen sich eben durch eine relativgrosse Trockenheit aus und haben daher wenig Disposition zu Gährungen. Demnach dürfte das Vorkommen von Fettsäurekrystallen in den Sputis kaum zu verwerthen sein. Immerhin aber deuten sie auf einen energischen Zersetzungsprocess hin und gestatten insofern ein Urtheil über die Natur der Lungenerkrankung.

Es verdient noch erwähnt zu werden, dass sich die Fettsäurekrystalle vereinzelt auch in stagnirendem Sekrete der Choanen und Tonsillen gefunden haben. Der Befund lässt sich nach dem gesagten auch hier leicht erklären.

Weiter begegnet man im Auswurf den sog. Charcot-Neumann'schen oder Leyden'schen Asthmakrystallen. Diese Krystalle, die viel Aufsehen erregten und zu lebhaftem Meinungsaustausch der verschiedenen Autoren geführt haben, wurden zuerst von Leyden genauer beschrieben. Es war im Jahre 1871, als dieser Autor in Virchows Archiv 54, seine Arbeit: „Zur Kenntniss des Bronchialasthmas" veröffentlichte. In demselben theilte er vier Fälle von Asthma mit, bei denen anfallsweise ganz eigenthümliche, grauweisse, eine grosse Anzahl kleinster Flöckchen enthaltende Sputa entleert wurden. Diese kleinen, körnigen Flocken, welche durch derbe Consistenz ausgezeichnet waren, zeigten unter dem Mikroskop zerdrückt grosse Mengen ganz charackteristischer Krystalle. Sie waren farblos von mattem Glanze und zeigten sämmtlich die Form spitzer Oktaeder. Ihre Grösse war sehr verschieden, einige so gross, dass sie sofort in die Augen fielen, andere erst bei stärkster Vergrösserung mit dem Immersionssystem erkennbar. Sie waren ausserdem ausgezeichnet durch grosse Sprödigkeit. Chemisch waren die Krystalle unlöslich in kaltem Wasser, Alkohol, Aether und Chloroform, löslich in warmem Wasser, Ammoniak und Essig-

säure, besonders schnell wurden sie zerstört durch Kalilauge und Schwefelsäure.

Diese merkwürdigen Krystalle wurden schon lange vor Leyden im Sputum beobachtet, aber als Tyrosin gedeutet. Friedreich beobachtete sie 1864 (Virchow Archiv 20) bei einem Falle von Bronchitis crouposa und lieferte eine genaue Beschreibung und Abbildung derselben. Vor ihm finden sich schon bei Förster (1854 Patholog. anatom. Atlas) Abbildungen dieser Krystalle, die im bronchitischen Auswurf eines gesunden Mannes gefunden wurden. Robin und Charkot beobachteten sie bei Catarrhe sec. 1856, Hartwig bei Bronchitis 1859.

Merkwürdiger Weise wurden diese Krystalle auch sonst noch unter den verschiedensten Verhältnissen im Organismus gefunden. Sie stimmen vollständig überein mit den von Neumann und Charcot im leukämischen Blute, von Förster in einer Schleimgeschwulst des Opticus von Bizozzero in den Faeces bei Ankylostomum duodenale, von Eichhorst in einem eitrigen Pleuraexsudate und ausserdem physiologisch im Knochenmark und Sperma gefundenen Krystallen.

Wenn damit Leyden die Priorität der Entdeckung dieser Krystalle nicht zukommt, so gewannen jedoch erst durch ihn die bis dahin wenig berücksichtigten Krystalle neue Bedeutung. Seinen Veröffentlichungen folgten bald ausgedehnte Untersuchungen.

Ungar theilte (Centralblatt für klin. Med. 1886) 23 Fälle von Asthma mit, die durch konstanten Befund der Asthmakrystalle ausgezeichnet waren. Er fand sie ferner in 3 Fällen von einfachem Bronchialkatarrh. Zenker fand sie ebenfalls in seinem eigenen Sputum bei Bronchitis, dann in 3 Fällen von Bronchitis fibrinosa und in einem Falle von Asthma. Fränkel fand sie einmal bei Emphysem mit Bronchitis.

Leyden fand in diesen Asthmakrystallen eine erwünschte Aufklärung über das Wesen des Asthma. Der konstante Befund bei dieser Krankheit veranlasste ihn zu einer neuen Theorie über die Entstehung des Asthmas, welcher die Auffassung zu

Grunde liegt, dass die Schleimhaut der Alveolen und Bronchiolen durch die spitzen Krystalle gereizt und dadurch reflectorisch ein Krampf der Bronchialmuskeln ausgelöst werde. Durch Ungar's Untersuchungen erhielt diese Theorie eine bedeutende Stütze.

Als jedoch Curschmann auf dem I. med. Congress zu Wiesbaden 1882 mit der Entdeckung seiner Asthmaspiralen auftrat, stellte sich heraus, dass die Asthmakrystalle durchaus untergeordneter Natur waren

Wir müssen mit wenigen Worten auf die Curschmann'schen Spiralen eingehen. Es sind dies eigenthümlich spiralig gedrehte, stark lichtbrechende Gebilde, die in der Mitte einen homogenen, stärker gewundenen Faden enthalten und meistens mit Zellen und Leyden'schen Krystallen besetzt sind. Sie bilden ebenfalls einen konstanten mikroskopischen Befund bei Asthma, sind jedoch nicht diesem allein eigenthümlich, sondern fanden sich schon öfter bei croupöser Pneumonie, Phthisis und Bronchialkatarrh. Nach Curschmann sind nun diese Spiralen als das primäre und die Krystalle Leydens als secundäre Gebilde, als sog „Altersproducte" der Spiralen aufzufassen. Durch den Versuch Ungars, dem es zweimal gelang, durch Aufbewahrung eines, einem nicht krystallhaltigen Sputum von Astmatikern entnommenen mikroskopischen Präparates in feuchter Kammer, nach einigen Tagen eine nachträgliche Ausscheidung von Krystallen zu erzielen, erhellt dies zur Genüge.

In neuerer Zeit wurde namentlich von Lewy (Zeitschrift für klinische Medicin 1885) das Verhältniss der Curschmann'schen Spiralen zu den Asthmakrystallen eingehender untersucht. Nach ihm werden die Spiralen regelmässig zur Zeit der Anfälle beim Asthma gefunden. Sie können, je nachdem Expectoration und Secretion gleichen Schritt halten oder nicht, nach oder vor dem asthmatischen Anfalle im Sputum auftreten. Krystalle und Spiralen stehen mit dem Anfalle in innigem, wenigstens zeitlichem Zusammenhang. Sobald Anfälle auftreten, finden wir Spiralen und Krystalle und umgekehrt. Es ist nun die Frage, ob dieses zeitliche Zusammentreffen mit dem astmathischen Anfalle in causalem Zusammenhang steht.

Die Theorie Leydens steht auf schwachen Füssen. Zunächst ist die Bildungsstätte der Leyden'schen Krystalle nicht genauer lokalisirt worden, ob beispielsweise die Krystalle nur in den kleinen Bronchien und Alveolen reizend wirken, oder auch höher hinauf. Ferner finden sich die Krystalle immer in den charakteristischen Pfröpfen gelagert und von Zellen und Schleim umhüllt, kommen also wohl kaum mit der Schleimhaut in Berührung. Man hat sogar in Fällen, wo die Pfröpfe gleichsam von Krystallen starrten, keinerlei astmatische Anfälle beobachtet. Ferner sehen wir die Krystalle immer noch im Auswurf, wenn der Anfall schon längst vorüber ist und der Kranke sich ganz wohl fühlt. Würden nun die Krystalle einen reflektorischen Krampf der Bronchialmuskeln hervorrufen, so könnte ja der asthmatische Anfall gar nicht aufhören. Bedenkt man endlich noch, dass die Krystalle auch bei Erkrankungen der Bronchien auftreten, die man nur gezwungen als Asthma bronchiale auffassen könnte, nämlich bei Bronchitis acuta und fibrinosa und sogar bei Pneumonia crouposa und Phthisis pulmonum, so kommt man vollends zu dem Schluss, dass die Leyden'schen Asthmakrystalle in keinem causalen Zusammenhang zum Asthma bronchiale stehen.

Lewy macht darauf aufmerksam, dass mit dem Auftreten der Krystalle stets grosse Mengen von Flimmerzellen der Bronchien gefunden werden. Er hält danach die Krystalle für das Produkt eines eigenartigen Entzündungsprozesses in den Bronchien, eines „Epithelialkatarrhes" der Bronchialschleimhaut, der direkt den asthmatischen Anfall hervorruft, insofern dadurch die Nervenendigungen des Vagus freigelegt und gereizt werden. Katarrhe anderer Art, die mit einem weniger energischen Desquamativprozess der Schleimhaut verbunden sind, führen nicht zur Bildung von Krystallen. Daraus erklärt sich das seltene Vorkommen derselben bei vorwiegend eitrigen Entzündungsprozessen der Bronchialschleimhaut, wie sie bei chronischer Bronchitis und Phthisis die Regel sind.

Die Curschmann'schen Spiralen wurden ebenfalls auf ihren causalen Zusammenhang mit dem Asthma von Lewy untersucht. Er hält die Mehrzahl der Spiralen entgegen Curschmann

nicht für Abgüsse der feinsten Bronchien, es müssten dann die Spiralen öfter verzweigt und auch ihr Durchmesser, der höchstens dem eines rothen Blutkörperchens gleichkommt, bedeutend grösser sein. Nach Lewy kann man sie auffassen als Absonderungsprodukt der Schleimdrüsen der Bronchialschleimhaut. Er fand ferner, dass die Spiralen besonders zahlreich mit Alveolarepithelien der Lunge zusammen gefunden werden und hält sie analog den Krystallen für das Produkt eines epithelialen Katarrhes der Alveolen. Demnach wären auch die Curschmann'schen Spiralen keineswegs charakteristisch für Asthma bronchiale, sondern sie bilden sich überall da, wo ein solcher Kartarrh besteht. Dem entspricht auch ihr Vorkommen bei Pneumonie, akuter Bronchitis und Phthisis.

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Leyden'schen Asthmakrystalle sind im Laufe der letzten Jahrzehnte sehr verschieden beurtheilt worden. In Bezug auf die löslichen Verhältnisse deren Studium durch mangelhafte Isolirung der Krystalle erschwert wurde, finden sich die erstaunlichsten Differenzen. Die Krystalle sind ausgezeichnet durch Löslichkeit in Pflanzen und Mineralsäuren, Ammoniak und kaustischen Alkalien. Unlöslich sind sie in Alkohol, Aether, sehr widerstandsfähig gegen kaltes Wasser, weniger gegen heisses. Zwei Verbindungen sind es, welche besonders leicht Verwechslung mit ihnen zulassen: das phosphorsauere Alkali wegen der ähnlichen Krystallform und das Tyrosin wegen der ähnlichen löslichen Verhältnisse.

Schreiner stellte endlich 1874 in seiner Arbeit: „Ueber eine neue organische Basis im thierischen Organismus" (Liebigs Annalen der Chemie 1878) die Natur der Asthmakrystalle oder der Charkot-Neumann'schen Krystalle fest. Er erkannte sie als das phosphorsauere Salz einer neuen organischen Basis. Er fand diese Basis sowohl im frischen thierischen, als cadaverösen menschlichen Organen, namentlich auch in den Lungen. Diese Basis zeigt, an phosphorsäuere gebunden, eine eminente Krystallisationsfähigkeit.

Demnach wäre jetzt diesen lange verkannten Krystallen eine feste Stellung in der physiologischen Chemie eingeräumt

und das Auftreten derselben im Organismus vollständig klar. Die Frage, woher die Phosphorsäure, die mit der Basis die Krystalle liefert, ist allerdings noch nicht aufgeklärt. Fürbringer macht dafür die bedeutende Desquamation und Zellenmischung verantwortlich. Zenker legt das Hauptgewicht auf den Entzündungsprozess selbst und vermuthet namentlich in den rothen Blutkörperchen die Träger der Phosphorsäure

Das charakteristische Gebundensein der Krystalle an ganz bestimmte Krankheitsprozesse der Respirationsorgane und ihr verhältnissmässig seltenes Vorkommen dürfte durch die löslichen Verhältnisse bedingt sein. Ganz geringe Mengen von freier Säure oder Alkalien macht nämlich die Ausscheidung der Krystalle unmöglich. Damit hängt auch ihr Auftreten resp. Verschwinden im Auswurf zusammen.

Trippelphosphatkrystalle kommen ziemlich häufig im Sputum vor. Nach eigenen Untersuchungen wurden sie unter 37 Fällen von Phthisis fünfmal gefunden. Sie erscheinen weiss in Form der bekannten Sargdeckel, mehrfach wurden sie auch als ziemlich kurze und breite Nadeln beobachtet, die in einigen Tagen rasch wachsen und dann sog. Federbartkrystalle bilden. Diese Trippelphosphatkrystalle bilden sich nur in alkalisch reagirenden Sputis, wo bei Gegenwart von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia durch Fäulniss stickstoffhaltiger Substanzen Ammoniak frei wird. Bei den oben erwähnten Versuchen fanden sie sich stets bei Fäulniss der Sputa sowohl in offenen als geschlossenen Gefässen. Sie sind durch ihre Löslichkeit in Säuren und Widerstand gegen Alkalien leicht zu erkennen. Diagnostisch haben diese Krystalle keine Bedeutung.

Auch oxalsaurer Kalk hat sich bis jetzt zweimal in Sputum gefunden. Fürbringer beobachtete einen Diabetiker, welcher ausser an Oxalurie, an Oxaloptyris litt. Ungar fand bei einem Asthmatiker zur Zeit der Anfalle ausser den Asthmakrystallen Krystalle von oxalsaurem Kalk. Die Krystalle erscheinen in der charakteristischen Briefcouvertform.

Wenn schliesslich noch einige Substanzen Erwähnung finden dürfen, die krystallinisch im Auswurf ausgeschieden werden, so ist es neben den bekannten Blutpigmentdrusen haupt-

sächlich das Chlornatrium, welches in sehr schönen, gezackten, federfahnenartigen Figuren häufig beobachtet werden kann.

Die krystallinischen Ausscheidungen von Trippelphosphat fanden schon oben Erwähnung.

Biermer erwähnt, dass zuweilen im diabetischen Sputum der Traubenzucker beim Eintrocknen der Präparate in warzenförmigen Conglomeraten mit Plättchen von rhombischer Gestalt ausgeschieden wird. Es bedarf das noch der Bestätigung.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrath Professor Dr. von Ziemssen sage ich am Schluss dieser Arbeit für das reichliche Untersuchungsmaterial, für Benutzung des klinischen Instrumentariums und die gütige Uebernahme des Präsidiums dieser Arbeit meinen herzlichen Dank. Dem Assistenten des klinischen Institutes und Privatdozenten Herrn Dr. Gessler ebenfalls meinen innigsten Dank für die liebenswürdige Bereitwilligkeit, mit der er stets sein reiches Wissen zur Verfügung stellte.